

Behandling av gangfunksjon ved multippel sklerose

Fampyra

Helene Halsteinli Unsvåg

Kull H-10



Prosjektoppgave Medisin

UNIVERSITETET I OSLO

12.02.2015

Copyright Forfatter

2015

Behandling av gangfunksjon ved multippel sklerose – Fampyra

Helene Halsteinli Unsvåg

<http://www.duo.uio.no>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

Abstract

Background: Fampyra is a potassium channel blocker that reduces the leakage through ion-channels. Fampyra is approved for use in patients with multiple sclerosis (MS) who have walking difficulties. Previous studies have shown that Fampyra can have a positive effect on walking speed in patients with MS.

Objectives: To investigate the effect of Fampyra in a group of MS patients and see the effect on walking speed and endurance. In addition, we wanted to examine whether factors such as age, gender, degree of handicap and physical activity could predict response to treatment.

Methods: The patients treated with Fampyra were tested before starting treatment and after two weeks and three months. 25-foot walk test and 2-min walk test were performed. In addition, patients were asked to complete a questionnaire on physical activity.

Results: 135 patients, 78 women and 57 men initiated treatment with Fampyra. The patients in our study had a mean age of 54,5 years, mean EDSS 5,6 and mean disease duration of 13,4 years. 65,8% completed three months of Fampyra, 34,1% did stop medication due to perceived lack of efficacy or side effects.

Conclusions: Fampyra was associated with improvements in walking speed and walking distance. The study could not identify any significant differences considering age, gender or degree of handicap predicting treatment response.

Forord

Jeg fikk økende interesse for nevrologifaget i løpet av høsten 2013 da jeg var i gang med medisinstudiets syvende semester. Jeg hadde nevrologiundervisning på Ullevål Universitetssykehus og var veldig fornøyd med den spennende, lærerike og gode undervisningen som ble gitt der. I løpet av høsten kom jeg i kontakt med professor og overlege Hanne Flinstad Harbo. Jeg gav uttrykk for at jeg ønsket å skrive prosjektoppgave i nevrologi, gjerne knyttet til multippel sklerose. Hun videreformidlet dette til seksjonsoverlege Elisabeth Gulowsen Celius, og deretter fikk jeg ta del i hennes spennende MS-forskning.

En stor takk rettes til utvalgte sykepleiere på nevrologisk poliklinikk ved Ullevål Universitetssykehus som har hjulpet til med gjennomføringen av studien.

Tusen takk til førsteamanuensis og seksjonsoverlege Elisabeth Gulowsen Celius for meget god veiledning. Takk for nyttige og kloke innspill, faglig trygghet og ikke minst et inspirerende engasjement. Det har vært en lærerik og spennende prosess å få jobbe med denne prosjektoppgaven!

Innholdsfortegnelse

1	Hva er MS?	1
2	Behandling	2
2.1	Generelt	2
2.1.1	Behandling av angrep	2
2.1.2	Symptomatisk behandling	2
2.1.3	Sykdomsbremsende behandling	2
3	Metoder for måling av gangfunksjon	4
3.1	Tidtester	4
3.1.1	25 fot	4
3.1.2	2 minutter	4
3.1.3	Andre gangtester	4
3.2	Spørreskjema	4
3.3	EDSS	5
4	Fampyra	6
4.1	Hva er Fampyra	6
4.2	Hva er gjort av studier tidligere?	8
5	Metode	9
5.1	Metode	9
6	Resultat	10
6.1	Hva viser gangtestene?	10
6.1.1	Før oppstart av behandling	11
6.1.2	2 uker etter oppstart av behandling	12
6.1.3	Etter 3 måneders behandling	12
6.2	Hva viser spørreskjemaene?	13
6.2.1	Resultater ved baseline	13
6.2.2	Resultater etter 3 måneder	16
7	Diskusjon	17
	Litteraturliste	21
	Vedlegg	23

1 Hva er MS?

Multippel sklerose (MS) er en kronisk, inflammatorisk, demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet (1). MS rammer unge voksne, og den gjennomsnittlige debutaldren er 30 år. Kvinner rammes dobbelt så hyppig som menn og vi ser at MS er vanligere langt nord og langt sør på kloden, i Europa, Nord-Amerika, Australia og New Zealand. Det er foreløpig ukjente årsaker til denne geografiske fordelingen, men det er sannsynligvis en kombinasjon av genetiske faktorer og miljøfaktorer (2).

MS er en sykdom som gir varierte symptomer (3). Synsforstyrrelser som tåkesyn, nedsatt visus, diplopi og smerter i eller bak øyet er vanlig. Opticusnevritt er for mange et vanlig debutsymptom. De fleste pasienter opplever sensibilitetsforstyrrelser i ulik grad. Dette kan blant annet arte seg som parestesier, nummenhet, endret temperaturopplevelse eller intermitterende eller kroniske smerter. Motoriske utfall som for eksempel spastiske pareser, gangvansker, redusert tempo, redusert finmotorikk og hyperrefleksi er vanlige funn ved undersøkelse. Det er også mange som opplever autonom dysfunksjon som rammer blære- og tarmfunksjon i tillegg til nevropsykiatriske symptomer.

Makroskopisk ses lesjoner i hvit og grå substans, fra mm til cm. Disse kan avdekkes ved hjelp av MR caput. Mikroskopisk ses demyelinisering og perivaskulær inflammasjon dominert av T-lymfocytter, makrofager, mikroglia og hypertrofiske astrocytter.

MS kan deles inn ulike typer (4). CIS (Clinically Isolated Syndrome) er en betegnelse som brukes om det første kliniske angrepet som tyder på MS. Rundt 80-90% av de med MS har relapsing remitting MS, såkalt angrepsvis MS. Da ses ofte en subakutt symptomdebut og symptomene går helt eller delvis i remisjon. Ca. 50% utvikler senere en gradvis forverring (sekundær progressiv MS). 10-20% har en såkalt primær progressiv MS. Denne typen har jevn progresjon fra sykdommens debut, uten remisjon, men med regelmessige stabile perioder. Det finnes i dag flere medikamenter med immunmodulerende effekt som brukes ved angrepsvis MS. Ved progressiv MS er behandlingen symptomatisk og symptomlindrende.

2 Behandling

2.1 Generelt

Det finnes ingen kurativ terapi for MS, men man kan bremse sykdomsutviklingen. Behandling av MS kan deles inn i tre typer:

- 1) Behandling av akutt attack
- 2) Symptomatisk behandling
- 3) Sykdomsbremsende behandling

2.1.1 Behandling av attakker

Metylprednisolon brukes ved behandling av attakker. Ved akutte attakker får pasienten høydosert kortison over 3-5 dager. Kortisonet gis enten som Solu-Medrol intravenøst eller som Medrol i tablettform. Formålet med denne behandlingen er å redusere varigheten av forverringsperioden.

2.1.2 Symptomatisk behandling

Det er mange pasienter med MS som det er aktuelt å gi symptomatisk behandling. Dette er behandling som virker mot symptomene på MS, som for eksempel depresjon, inkontinens og smerte. Behandlingen kan være medikamenter og/eller fysioterapi. Gjennom fysikalsk behandling kan funksjonsnivået bedres, feilbelastninger kan forebygges og smerter og spasmer kan reduseres. Det er også mange hjelpemidler som er tilgjengelige, og som kan gjøre hverdagen enklere for mange pasienter med multippel sklerose. Det finnes medikamentell behandling for depresjon, smerter og inkontinens. Fatigue er noe som plager en stor del av pasientgruppen, og behandlingen er rådgivning og regelmessig fysisk aktivitet.

2.1.3 Sykdomsbremsende behandling

Målet med behandlingen er reduksjon i attackhyppighet og reduksjon i utvikling av pasientens handicap. Førstelinjemedikamentene har gjennomgående noe begrenset effekt, men relativ god sikkerhet. Andrelinjemedikamentene har vist bedre effekt, men høyere risiko og benyttes derfor i utgangspunktet kun til pasienter som ikke har effekt av førstelinjebehandling. Tilgjengelige medikamenter er listet i Tabell 1.

Tabell 1

Generisk navn	Salgsnavn	Administrasjon	Første/andrelinje
Interferon beta-1b	Extavia®	Injeksjoner	Førstelinjebehandling
Interferon beta-1b	Betaferon®	Injeksjoner	Førstelinjebehandling
Interferon-beta-1a	Avonex®	Injeksjoner	Førstelinjebehandling
Interferon-beta-1a	Rebif®	Injeksjoner	Førstelinjebehandling
Glatirameracetat	Copaxone®	Injeksjoner	Førstelinjebehandling
Teriflunomide	Aubagio®	Tablett	Førstelinjebehandling
Dimethylfumarat	Tecfidera®	Tablett	Førstelinjebehandling
Alemtuzumab	Lemtrada®	Infusjon i.v.	Førstelinjeindikasjon, men brukes vanligvis som andrelinjebehandling
Natalizumab	Tysabri®	Infusjon i.v.	Andrelinjebehandling
Fingolimod	Gilenya®	Tablett	Andrelinjebehandling

3 Metoder for måling av gangfunksjon

3.1 Tidtester

Det er vanlig å bruke ulike tidtester for å måle gangfunksjon hos pasienter. 25-fot gangtest og 2-minutter gangtest er brukt tidligere i studier av pasienter med MS, og det har også blitt brukt i denne studien.

3.1.1 25 fot

Pasientene skal gå 25 fot (7,62 meter) så fort de kan, og det noteres antall sekunder de bruker på den oppmålte strekningen. Dette er en test med store variasjoner og mulige feilkilder.

3.1.2 2 minutter

Pasientene skal ved gjennomføring av denne 2-minutter gangtesten gå så langt de klarer i løpet av to minutter. Selv om det også her vil være avgjørende med pasientens dagsform og korrekt tidtaking, er denne testen sannsynligvis mindre påvirket av ytre faktorer.

3.1.3 Andre gangtester

Det kan også benyttes andre gangtester dersom man ønsker å se på pasienters ganghastighet og utholdenhet. 6-minutter gangtest er et alternativ, der pasientene går så langt de klarer i løpet av 6 minutter.

3.2 Spørreskjema

Vi har brukt et spørreskjema som er utviklet av sosial- og helsedirektoratet. (Se vedlegg 1). Det omhandler både ulike former for fysisk aktivitet som folk driver med i dagliglivet og diverse forhold i nærmiljøet. I denne studien ble det benyttet kortversjonen og kun del 1, som er knyttet til fysisk aktivitet. Spørsmålene gjelder hvor mye tid som har blitt brukt på fysisk aktivitet de siste syv dagene. Skjemaet gir et innblikk i gangfunksjon på bakgrunn av svarene som gis angående generell fysisk aktivitet.

3.3 EDSS

Expanded Disability Status Scale (EDSS) er et graderingssystem for nevrologiske utfall og funksjonssvikt. Skalaen går fra 0 til 10, der høyere tall tilsvarer økende funksjonssvikt. Pasientene i studien har blitt vurdert av nevrolog og det er pasientens EDSS på tidspunktet de ble inkludert i studien som er gjeldende. EDSS-skalaen er i den nedre delen basert på en svært detaljert nevrologisk undersøkelse. Fra 4, sier den oss i stor grad noe om pasientens gangfunksjon, med utgangspunkt i hva den enkelte trenger av hjelpemidler (5). Tabell 2 viser noen viktige trinn på EDSS-skalaen.

Tabell 2

0	Ingen symptomer eller tegn til utfall
4	Begrensninger i gangdistanse over 500 meter
5	Ingen hjelpebehov, men begrenset gangdistanse
6	Behov for krykke for å kunne gå 100 meter
6,5	Behov for 2 krykker eller rullator
7	Permanent behov for rullestol ved forflytning
10	Død av MS

4 Fampyra

4.1 Hva er Fampyra

Fampyra er en kaliumkanalblokker som skal kunne bedre gangfunksjonen hos pasienter med multippel sklerose (6). Behandlingen er symptomatisk, og skal kunne forbedre kraft og utholdenhet. Fampyra er indisert for bedring av gangfunksjonen hos voksne pasienter med MS og problemer med å gå (EDSS 4-7). Fampyra er depottabletter, og hver tablett inneholder 10mg fampridin. Behandlingen gis som 1 tablett à 10mg 2 ganger daglig med 12 timers mellomrom (1 tablett morgen og kveld).

Kontraindikasjoner for bruk av Fampyra er blant annet samtidig behandling med andre legemidler som inneholder fampridin, tidligere eller nåværende epileptiske anfall eller dersom pasienten har nedsatt nyrefunksjon. Det er også kontraindisert å bruke Fampyra ved samtidig bruk av legemidler som hemmer organisk kationtransportør 2, f.eks Cimetidin.

Fampyra virker ved at kaliumkanaler blokkeres slik at ionelekkasjen reduseres og dannelsen av aksjonspotensialet i demyeliniserte aksoner forsterkes. Det antas at flere impulser da kan ledes gjennom nervene, og funksjonen forbedres. Stoffet utskilles i hovedsak via nyrene.

Bivirkninger som er registrert er hovedsakelig nevrologiske og omfatter epileptiske anfall, insomni, angst, balanseforstyrrelser, svimmelhet, parestesi, tremor, hodepine og asteni. Dette er i overensstemmelse med fampridins farmakologiske aktivitet. Den høyeste insidensen av bivirkninger som ble registrert i placebokontrollerte studier med pasienter med multippel sklerose som fikk Fampyra i anbefalt dose, var urinveisinfeksjon (hos ca. 12% av pasientene). Registrerte bivirkninger er listet i Tabell 3 (6).

Tabell 3

Klassifisering	Bivirkning	Hyppighetskategori
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Urinveisinfeksjon	Svært vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaksi Angioødem Overfølsomhet	Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige
Psykiatriske lidelser	Insomni Angst	Vanlige Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Epileptisk anfall Svimmelhet Hodepine Balanseforstyrrelse Parestesi Tremor	Mindre vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige
Karsykdommer	Hypotensjon*	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné Faryngolaryngeal smerte	Vanlige Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme Oppkast Obstipasjon Dyspepsi	Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett Urtikaria	Mindre vanlige Mindre vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Ryggsmerter	Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni Ubehag i brystet*	Vanlige Mindre vanlige

* Disse symptomene ble observert i forbindelse med overfølsomhet

4.2 Hva er gjort av studier tidligere?

Det er flere ulike studier som er gjort tidligere knyttet til behandling av MS med bruk av Fampyra (fampridin).

I en randomisert, dobbeltblindet kontrollert studie fra 2009 fikk 229 pasienter Fampyra (10mg 2 ganger daglig) og 72 pasienter placebo i løpet av 14 uker (7). 25-fot gangtest ble brukt, og denne studien viste en økt ganghastighet hos pasientene som hadde fått Fampyra.

I en fase-3-studie fra 2010 fikk 120 pasienter Fampyra og 119 pasienter placebo i løpet av en 9-ukers periode (8). En subgruppeanalyse viste at pasienter med EDSS 4-7 hadde effekt av Fampyra.

I en longitudinell kohortstudie fra 2013 ble 39 pasienter med MS behandlet med Fampyra (9). På bakgrunn av de 24 som fullførte behandlingen viste Fampyra en signifikant bedring i pasientenes utholdenhet knyttet til gange.

I en observasjonsstudie fra 2013 ble 52 pasienter med MS (EDSS 4-7) behandlet med Fampyra (10). De ble vurdert med tanke på gange, kognitiv- og motorisk tretthet og MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composite). For de 30 pasientene som fortsatt fikk behandling etter 9-12 måneder, viste Fampyra en positiv effekt knyttet til både motoriske og kognitive parametere.

5 Metode

5.1 Metode

I vår studie har vi hatt MS-pasienter over 18 år, med både relapsing remitting og progressiv MS. Alle pasientene møtte til en gangtest på nevrologisk poliklinikk ved Ullevål Universitetssykehus før oppstart av medikamentet. Deretter møtte de igjen til nye gangtester to uker etter oppstart av behandling og etter tre måneder med behandling med Fampyra. Både før oppstart og etter tre måneder ble alle pasientene bedt om å fylle ut et spørreskjema om fysisk aktivitet. Studieforløpet er vist i Figur 1.

Figur 1

	Baseline	2 uker	3 måneder
25 fot	X	X	X
2 min	X	X	X
Spørreskjema	X		X
Demografi	X		

Dette har vært en longitudinell kohortstudie. Alle pasientene som hadde MS og som startet med Fampyra ble spurt om å være med i studien. Pasientene ble dermed fortløpende inkludert i studien dersom de ønsket å være med og det ikke var klare kontraindikasjoner. Demografiske data og data om sykdommen ble hentet fra pasientenes journal.

SPSS Statistics versjon 22 ble brukt til analyser av datamaterialet, med p-verdier < 0,05 til å indikere statistisk signifikans.

6 Resultat

6.1 Hva viser gangtestene?

Totalt i studien var det 135 pasienter, 57 menn og 78 kvinner. Gjennomsnittsalder for pasientene var 54,5 år, med en gjennomsnittlig EDSS på 5,6. Pasientene hadde en gjennomsnittlig sykdomsvarighet på 13,4 år. Demografiske data er vist i Tabell 4.

Tabell 4

Kvinner/Menn (%)	78 (57,8%) / 57 (42,2%)
Alder, gj.snitt (spredning)	54,5 (25-76)
EDSS, gj.snitt (spredning)	5,6 (2,5-7,0)
Sykdomsvarighet, gj.snitt (spredning)	13,4 (1-41)
Baseline	
25 ft, gj.snitt (sek) N=134 (spredning)	16,3 (4,3-150,0)
2 min, gj.snitt (m) N=132 (spredning)	91,8 (7-225)

Av de 135 pasientene som ble inkludert i studien var det 44 pasienter (33%) som avsluttet behandlingen med Fampyra før de hadde fullført tre måneder. Tabell 5 viser pasienter ved tre måneder fordelt ut i fra om de fortsatt bruker medikamentet eller om det er seponert. Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller mellom kvinner og menn i forhold til om de avsluttet eller fortsatte behandling. Det er heller ingen signifikante forskjeller i alder eller sykdomsvarighet. Det ses derimot en tendens til at pasientene som hadde effekt og som fortsatte med Fampyra gikk både raskere og lengre sammenlignet med de som sluttet, både ved baseline og ved kontrollen etter to uker.

Tabell 5

	Avsluttet	Fortsatt
Kjønn		
Kvinne	25	51
Mann	19	34
Alder	54,5 (50,9-58,0)	54,4 (52,1-56,6)
Sykdomsvarighet	14,0 (11,3-16,8)	13,2 (11,7-14,7)
Baseline		
25 ft (sek) 95%KI	18,9 (11,3-26,4)	15,4 (11,5-19,3)
2 min (m) 95%KI	88,6 (73,7-103,4)	92,9 (83,7-102,2)
2 uker		
25 ft (sek) 95%KI	13,5 (8,1-19,0)	9,8 (7,7-11,9)
2 min (m) 95%KI	108,2 (85,8-130,5)	127,4 (116,0-138,8)
3 mnd		
25 ft (sek) 95%KI		10,1 (8,0-12,1)
2 min (m) 95%KI		121,8 (110,3-133,2)

Noen pasienter rapporterte bivirkninger og sluttet med medikamentet. For det meste var dette kjente bivirkninger som f.eks kvalme, urinveisinfeksjon, søvnvansker, svimmelhet og ustøhet. Andre hadde ingen objektiv og/eller subjektiv opplevelse av forbedring og ønsket dermed ikke å fortsette med medikamentet etter gangtestene to uker etter oppstart.

85 pasienter (63%) har fullført behandling med Fampyra i tre måneder. Seks pasienter (4%) har startet behandling med Fampyra, men på analysetidspunktet hadde de ikke rukket å gjennomføre gangtester etter tre måneder.

6.1.1 Før oppstart av behandling

Før oppstart av behandling var det 134 pasienter som fullførte 25-fot gangtest og 132 pasienter som fullførte 2-minutter gangtest. Ved baseline brukte pasientene i gjennomsnitt 16,3 sekunder på 25-fot gangesten og de gikk 91,8 meter på 2-minutter gangtesten. Se Tabell 6.

6.1.2 2 uker etter oppstart av behandling

To uker etter oppstart med Fampyra var det 124 pasienter som fullførte 25-fot gangtesten og 121 pasienter som fullførte 2-min gangtesten. Gjennomsnittstiden var 10,6 sekunder for 25-fot-testen. Ved 2-min gangtesten var gjennomsnittet 123 meter.

6.1.3 Etter 3 måneders behandling

Tre måneder etter oppstart med Fampyra var det 85 pasienter som fullførte 25-fot gangtest og 83 pasienter som fullførte 2-min gangtest. Gjennomsnittstiden var 10,1 sek for 25-fot gangtesten. Ved 2-min gangtesten var gjennomsnittet 122 meter. Sammenlignet med gangtestene ved baseline og etter to uker, viser det ikke noen signifikant bedring i gangfunksjon hos de pasientene som fullførte tre måneders behandling med Fampyra. Det ses likevel stabile målinger fra testing etter to uker og tre måneder hos pasientene som fortsatte med Fampyra, sammenlignet med de som avsluttet.

Tabell 6 viser tider ved baseline, etter to uker og etter tre måneder hos pasientene som fullførte tre måneders behandling med Fampyra.

Tabell 6

	Baseline	2 uker	3 måneder
25 fot (sekunder)			
Gj.snitt (95%KI)	15,4 (11,5-19,3)	9,8 (7,7-11,9)	10,1 (8,0-12,1)
(min-max)	(4,5-124,0)	(3,5-72,0)	(3,4-70,0)
2 min (meter)			
Gj.snitt (95%KI)	93 (84-102)	127 (116-139)	122 (110-133)
(min-max)	(9-180)	(18-240)	(24-245)

Videre subgruppe-analyser er ikke utført.

6.2 Hva viser spørreskjemaene?

6.2.1 Resultater ved baseline

Ved baseline var det 113 pasienter (84%) som fylte ut spørreskjemaet om fysisk aktivitet. (Se vedlegg 1). I følgende beregninger er det tatt utgangspunkt i antall pasienter som besvarte det aktuelle spørsmålet. Tabell 7 viser de relevante spørsmålene for oppgaven, og hvordan antallet fordeler seg.

Tabell 7 – Aktivitet ved baseline, alle pasienter.

Spørsmål	0-1 av 7 dager	2-3 av 7 dager	4-5 av 7 dager	6-7 av 7 dager
Hvor mange dager i løpet av de siste 7 dagene har du drevet med meget anstrengende fysisk aktivitet som tunge løft, gravearbeid, aerobics, løp eller rask sykling? Minst 10 min varighet. (n=113)	81 (72%)	19 (17%)	11 (10%)	2 (2%)
Hvor mange dager i løpet av de siste 7 dagene har du drevet med middels anstrengende fysisk aktivitet som å bære lette ting, jogge eller sykle i moderat tempo? Minst 10 min varighet. Ikke ta med gange. (n=112)	54 (48%)	36 (32%)	13 (12%)	9 (8%)
Hvor mange dager i løpet av de siste 7 dagene gikk du i minst 10 minutter i strekk? (n=111)	57 (51%)	23 (21%)	13 (12%)	18 (16%)

Tabell 8 viser aktivitetsnivået ved baseline hos de pasientene som avsluttet behandlingen, enten på grunn av bivirkninger eller liten effekt.

Tabell 8 – Aktivitet ved baseline, pasienter som sluttet

Spørsmål	0-1 av 7 dager	2-3 av 7 dager	4-5 av 7 dager	6-7 av 7 dager
Hvor mange dager i løpet av de siste 7 dagene har du drevet med meget anstrengende fysisk aktivitet som tunge løft, gravearbeid, aerobics, løp eller rask sykling? Minst 10 min varighet. (n=35)	27 (77%)	4 (11%)	3 (9%)	1 (3%)
Hvor mange dager i løpet av de siste 7 dagene har du drevet med middels anstrengende fysisk aktivitet som å bære lette ting, jogge eller sykle i moderat tempo? Minst 10 min varighet. Ikke ta med gange. (n=36)	20 (56%)	11 (31%)	4 (11%)	1 (3%)
Hvor mange dager i løpet av de siste 7 dagene gikk du i minst 10 minutter i strekk? (n=34)	16 (47%)	11 (32%)	3 (9%)	4 (12%)

Tabell 9 viser aktivitetsnivået ved baseline hos de pasientene som fortsatte med behandling. Det er store likheter mellom aktivitetsnivået hos de som fortsatte og de som sluttet. Likevel ses det en trend til at de som fortsatte var mer aktive ved baseline enn de som sluttet. Kun 14% av de som sluttet hadde drevet med moderat fysisk aktivitet mer enn tre av de syv siste dagene. Blant de pasientene som fortsatte med medikamentet var det 23% som hadde drevet tilsvarende aktivitet mer enn tre dager i uken.

Tabell 9 – Aktivitet ved baseline, pasienter som fortsatte

Spørsmål	0-1 av 7 dager	2-3 av 7 dager	4-5 av 7 dager	6-7 av 7 dager
Hvor mange dager i løpet av de siste 7 dagene har du drevet med meget anstrengende fysisk aktivitet som tunge løft, gravearbeid, aerobics, løp eller rask sykling? Minst 10 min varighet. (n=78)	54 (69%)	15 (19%)	8 (10%)	1 (1%)
Hvor mange dager i løpet av de siste 7 dagene har du drevet med middels anstrengende fysisk aktivitet som å bære lette ting, jogge eller sykle i moderat tempo? Minst 10 min varighet. Ikke ta med gange. (n=76)	35 (46%)	24 (32%)	9 (12%)	8 (11%)
Hvor mange dager i løpet av de siste 7 dagene gikk du i minst 10 minutter i strekk? (n=76)	41 (54%)	12 (16%)	10 (13%)	13 (17%)

Spørsmål angående daglig tid brukt på sitting ble besvart av 78 pasienter ved baseline. Pasientene ble bedt om å inkludere all tid de bruker på å sitte på jobb, hjemme, hos venner, på fritiden osv. Resultatene varierer fra 1,5 timer til 24 timer. Tabell 10 viser en gruppert fordeling av pasientene og tid brukt på sitting.

Tabell 10 – Sitting ved baseline

Spørsmål	0-5 timer per dag	6-11 timer per dag	12 timer eller mer per dag
Hvor lang tid brukte du på å sitte på en vanlig hverdag i løpet av de siste 7 dagene ? (n=78)	22 (28%)	34 (44%)	22 (28%)

6.2.2 Resultater etter 3 måneder

85 pasienter fullførte behandling med Fampyra i tre måneder, og av disse var det 63% som fylte ut spørreskjema ved testing etter tre måneder. Antall utfylte skjemaer ved tre måneder var i utgangspunktet for få til at dette kunne brukes longitudinelt. Tabell 11 viser resultater fra spørreskjemaene etter tre måneder, og gjenspeiler aktivitetsnivået til de som fortsatte med Fampyra.

Vi ser at det er en større andel av de som fortsatte med medikamentet som er fysisk aktive. Etter tre måneder er det betydelig flere som driver både meget anstrengende og middels anstrengende aktivitet, i tillegg til at de går mer. En forklaring kan være at de som i utgangspunktet hadde god gangfunksjon og var mer aktive, også var de som fortsatte på medikamentet, og som eventuelt hadde effekt.

Tabell 11 – Aktivitet etter 3 måneder

Spørsmål	0-1 av 7 dager	2-3 av 7 dager	4-5 av 7 dager	6-7 av 7 dager
Hvor mange dager i løpet av de siste 7 dagene har du drevet med meget anstrengende fysisk aktivitet som tunge løft, gravearbeid, aerobics, løp eller rask sykling? Minst 10 min varighet. (n=53)	32 (60%)	13 (25%)	6 (11%)	2 (4%)
Hvor mange dager i løpet av de siste 7 dagene har du drevet med middels anstrengende fysisk aktivitet som å bære lette ting, jogge eller sykle i moderat tempo? Minst 10 min varighet. Ikke ta med gange. (n=51)	20 (39%)	13 (25%)	8 (16%)	10 (20%)
Hvor mange dager i løpet av de siste 7 dagene gikk du i minst 10 minutter i strekk? (n=50)	21 (42%)	6 (12%)	11 (22%)	12 (24%)

7 Diskusjon

Det ble ikke funnet noen signifikante forskjeller mellom de som avsluttet eller fortsatte behandling, verken knyttet til alder, kjønn eller sykdomsvarighet. Likevel er det en tendens til at pasientene som hadde effekt og som fortsatte med Fampyra gikk både raskere og lengre sammenlignet med de som sluttet. På bakgrunn av tidligere studier forventet vi å finne bedring i gangfunksjon hos pasientene som ble behandlet med Fampyra.

Den vanligste årsaken til at pasienter avsluttet behandlingen med Fampyra var enten manglende effekt eller bivirkninger. Bivirkningsfrekvensen og type bivirkning var som forventet. 17 pasienter sluttet på grunn av manglende effekt, enten subjektivt eller basert på gangtestene etter to uker.

Årsaker til at noen pasienter har effekt og andre ikke, kan skyldes ulik respons på medikamentet og virkningsmekanismene. Det er også av betydning om pasientene viser en god eller dårlig etterlevelse. Dersom de ikke har tatt medikamentet slik det ble foreskrevet, vil dette kunne påvirke resultatet til den enkelte. Det kunne vært kjønnsforskjeller relatert til effekten, men det var her ingen signifikante forskjeller mellom kvinner og menn.

Placeboeffekten kan ha spilt en rolle for flere av pasientene i studien. Vissheten om at det blir igangsatt en kostbar behandling, i tillegg til personlig motivasjon og ønske om effekt, kan være med å påvirke resultatene.

For å oppnå best mulige resultater ved gangtestene er det mange faktorer som spiller inn. Ved 25-fot gangtesten er man for det første svært avhengig av at stoppeklokken startes og stoppes nøyaktig. Det er en veldig kort strekning som skal tilbakelegges, og dermed blir hvert sekund avgjørende. Pasienter som i utgangspunktet har vanskeligheter med å gå vil ha bedre forutsetninger for å kunne yte maksimalt dersom de er uthvilte, ikke har hatt langt å gå til konsultasjonen og dersom de fant parkering i nærheten, for å nevne noe. Mentalt er det også store variasjoner. Noen klarer å presse seg 100% mens andre går i middels tempo og er fornøyd med det. En motiverende sykepleier som oppmuntrer og ”presser” pasientene til å yte maksimalt vil ha positiv innvirkning på resultatet.

Pasienter med EDSS i området 4-7 vil ofte ha problemer med å klare lengre gangtester. Vi valgte å bruke 2-minutter gangtest, og de aller fleste pasientene var i stand til å gjennomføre den. En 6-minutter gangtest kunne blitt brukt i stedet eller i tillegg til 25-fot og 2-minutter gangtestene. Vi antok at kun et fåtall pasienter ville kunne gjennomføre en slik test, og derfor inkluderte vi den ikke i vår studie.

En 25-fot gangtest tester først og fremst ganghastighet, mens en 2-minutter gangtest i større grad sier noe om utholdenhet. Det er lettere for pasienten selv å påvirke resultatene fra 25-fot gangtesten. Vi må ta høyde for at noen pasienter med vilje tar det med ro ved baseline, fordi de gjerne ønsker at medikamentet skal ha effekt og at de skal klare å gå fortere ved neste kontroll.

Flere av pasientene har ikke fylt ut spørreskjemaet. Det er mange som kun fylte ut spørreskjema én av gangene de var på poliklinikken, mens andre fylte det ut både ved oppstart og etter tre måneder. Noen av spørsmålene virker det som at kan ha vært vanskelige å svare på eller tolke. Enkelte pasienter har blant annet hatt problemer med å skille mellom timer, minutter og dager når de svarte, selv om skjemaet i utgangspunktet ble tolket som ryddig, enkelt og tydelig. Andre pasienter har muligens ikke ønsket å fylle ut skjemaet ved begge kontrollene av ukjente årsaker.

Det er bemerkelsesverdig at mange pasienter har et lavt aktivitetsnivå. Det er gjennomgående lite fysisk aktivitet i pasientgruppen og mye stillesitting. Rundt 80% er i middels anstrengende fysisk aktivitet av 10 minutters varighet 0 til 3 dager i uken. Det ses videre at det er en større andel av de som fortsatte med medikamentet som er fysisk aktive. Etter tre måneder er det en betydelig større andel som driver både meget anstrengende og middels anstrengende aktivitet, i tillegg til at de går mer. Én mulig forklaring kan være at de som i utgangspunktet hadde relativt god gangfunksjon og var mer fysisk aktive, også var de som fortsatte med medikamentet. Det kan også være et tegn på at de som fortsatt har god gangfunksjon ved oppstart med Fampyra er de som oppnår bedre effekt av medikamentet. I så fall vil det være aktuelt å anbefale Fampyra til MS-pasienter *før* de får sterkt redusert gangfunksjon.

Sammenlignet med tidligere studier ser vi at pasientgruppene på flere områder er ganske like (7-10). Ikke alle oppgir fordelingen mellom de ulike typene av MS, men studiene har inkludert både primær progressiv, sekundær progressiv og relapsing remitting. Det har også vi gjort i vår studie. Gjennomsnittlig alder for de ulike studiene ligger rundt 50 år med en sykdomsvarighet fra 13 til 20 år (9). Kjønnfordelingen er derimot noe ulik. I vår studie var det 57% kvinner. En lignende studie hadde inkludert 82% menn (9). Dette er med på å gjøre studiene mindre sammenlignbare.

Det er et høyt antall pasienter med i denne studien sammenlignet med tidligere lignende studier (9, 10). Det ble også undersøkt nivå av daglig fysisk aktivitet, som gir nyttig tilleggsinformasjon og som ikke har blitt vurdert på samme måte tidligere (7-9). Dette bidrar til at denne studien er god og verdifull. Pasientene ble testet både ved baseline, etter to uker og etter tre måneder, så det har vært god oppfølging underveis. Det var kun tre ulike personer som var ansvarlige for gjennomføringen av gangtestene på poliklinikken, og det har vært et tett samarbeid. Dermed er det forhåpentligvis liten variasjon i utførelsen av gangtestene, noe som styrker resultatene. Bruk av både 25-fot og 2-minutter gangtest styrker også denne studien, sammenlignet med andre studier der de kun har vurdert pasienter på bakgrunn av 25-fot gangtester (7, 8, 10).

Det har i denne studien ikke vært noen placebo- eller kontrollgruppe. Dermed har det ikke vært mulig å kontrollere for placeboeffekter hos pasientene. Spørreskjemaene om fysisk aktivitet har ikke gitt oss like mye informasjon som forventet. Kun 63% av pasientene som fortsatte med Fampyra besvarte spørreskjemaet både ved oppstart og ved testing etter tre måneder. Det kan skyldes manglende instruksjoner til de som var ansvarlige for gjennomføringen av spørreskjema-utfyllingen, manglende instruksjon og informasjon til pasientene og/eller andre svakheter i spørreskjemaets utforming. Det er mulig at flere har hatt problemer med å besvare enkelte spørsmål og har derfor latt ruten stå tom. Noen av pasientene har også svært redusert håndskrift og finmotorikk, og kunne med stor sannsynlighet hatt nytte av hjelp til utfylling. På bakgrunn av dette er det derfor hovedsakelig bare analysert baselinedata fra spørreskjemaene om fysisk aktivitet.

Oppsummering

Studien viser at pasienter som fortsatte med Fampyra i tre måneder gikk raskere ved 25-fot gangtesten etter tre måneder (10,1 sek) sammenlignet med oppstart (15,4 sek). Ved 2-

minutter gangtesten viser de pasientene som fortsatte med medikamentet i tre måneder stabile tidsresultater. Vi ser en trend til positiv virking av medikamentet, men ingen signifikant forbedring. Det var også en høy andel pasienter som sluttet, både pga bivirkninger og fravær av effekt. Mangel på signifikant forbedring av gangfunksjon og høy andel som avsluttet kan være tegn på at det kanskje ikke bør anbefales videre studier. Preparatet er per i dag indisert for bedring av gangfunksjonen hos voksne pasienter med MS og problemer med å gå (6). Det var på bakgrunn av resultater fra en subgruppe-analyse at preparatet i utgangspunktet ble godkjent. Det er uvisst om preparatet ville blitt godkjent i dag dersom dataene fra denne studien var tilgjengelige. Legemiddelverket anbefaler 25-fot gangtest etter to uker for å evaluere en eventuell forbedring. Som nevnt tidligere vil det med bruk av 25-fot gangtest være mange mulige feilkilder som gjør evalueringen og tolkningen vanskelig. Legemiddelverket bør muligens inkludere en 2-minutter gangtest i sin evalueringsanbefaling. Siden klinisk nytte skal ses innen to uker vil det være aktuelt å fortsette med videre anbefaling av medikamentet til de som opplever effekt.

Litteraturliste

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
2. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, Cotsapas C, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nature genetics*. 2013;45(11):1353-60.
3. Nevrologi og nevrokirurgi fra barn til voksen 5.utgave. Leif Gjerstad, Eirik Helseth, Terje Rootwelt (red.).
4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
5. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
6. Statens Legemiddelverk, Preparatomtale, Fampyra.
7. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9665):732-8.
8. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2010;68(4):494-502.
9. Cameron MH, Fitzpatrick M, Overs S, Murchison C, Manning J, Whitham R. Dalfampridine improves walking speed, walking endurance, and community participation in veterans with multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2014;20(6):733-8.
10. Ruck T, Bittner S, Simon OJ, Gobel K, Wiendl H, Schilling M, et al. Long-term effects of dalfampridine in patients with multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2014;337(1-2):18-24.

Vedlegg

- 1) Spørreskjema om fysisk aktivitet